



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 659**

51 Int. Cl.:

C07D 209/04 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01) **A61K 31/404** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08862784 .9**

96 Fecha de presentación : **12.12.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2229358**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2010**

54 Título: **Indoles y uso terapéutico de los mismos.**

30 Prioridad: **14.12.2007 GB 0724429**
03.04.2008 GB 0806083
14.08.2008 GB 0814910

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.08.2011

73 Titular/es:
PULMAGEN THERAPEUTICS (ASTHMA) LIMITED
Fulmer Hall Windmill Road Fulmer
Slough Berkshire SL3 6HD, GB

72 Inventor/es: **Hynd, George;**
Montana, John, Gary;
Finch, Harry;
Arienzo, Rosa;
Avitabile-Woo, Barbara y
Domostoj, Mathias

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 363 659 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Indoles y uso terapéutico de los mismos

Esta invención se refiere a una clase de compuestos de indol, que son ligandos del receptor CRTH2 (molécula quimioatrayente homóloga al receptor expresada en células auxiliares T de tipo 2), y a su uso en el tratamiento de enfermedades sensibles a la modulación de la actividad del receptor CRTH2, principalmente enfermedades que tiene un significativo componente inflamatorio. La invención también se refiere a nuevos miembros de esa clase de ligandos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

Se sabe que los mastocitos juegan un importante papel en las respuestas alérgicas e inmunes mediante la liberación de varios mediadores, tales como histamina, leucotrienos, citocinas, prostaglandina D₂, etc. (Boyce; Allergy Asthma Proc., 2004, 25, 27-30). La Prostaglandina D₂ (PGD₂) es el principal metabolito producido por la acción de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico por los mastocitos en respuesta al desafío de alérgenos (Lewis *et al*; J. Immunol., 1982, 129, 1627-1631). Se ha demostrado que la producción de PGD₂ está aumentada en pacientes con mastocitosis sistémica (Roberts; N. Engl. J. Med., 1980, 303, 1400-1404), rinitis alérgica (Naclerio *et al*; Am. Rev. Respir. Dis., 1983, 128, 597-602; Brown *et al*; Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1987, 113, 179-183; Lebel *et al*; J. Allergy Clin. Immunol., 1988, 82, 869-877), asma bronquial (Murray *et al*; N. Engl. J. Med., 1986, 315, 800-804; Liu *et al*; Am. Rev. Respir. Dis., 1990, 142, 126-132; Wenzel *et al*; J. Allergy Clin. Immunol., 1991, 87, 540-584), y urticaria (Heavey *et al*; J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 78, 458-461). La PGD₂ media sus efectos a través de dos receptores, el receptor de PGD₂ (o DP) (Boie *et al*; J. Biol. Chem., 1995, 270, 18910-18916) y la molécula quimioatrayente homóloga al receptor expresada en Th2 (o CRTH2) (Nagata *et al*; J. Immunol., 1999, 162, 1278-1289; Powell; Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 2003, 69, 179-185). Por tanto, se ha postulado que los agentes que antagonizan los efectos de la PGD₂ en sus receptores pueden tener efectos beneficiosos en varios estados de enfermedad.

Se ha demostrado que el receptor CRTH2 se expresa en tipos de células asociados con la inflamación alérgica, tales como basófilos, eosinófilos y células auxiliares inmunitarias de tipo Th2 (Hirai *et al*; J. Exp. Med., 2001, 193, 255-261). Se ha demostrado que el receptor CRTH2 media en la migración celular mediada por PGD₂ en estos tipos de células (Hirai *et al*; J. Exp. Med., 2001, 193, 255-261), y también que juegan un papel principal en el reclutamiento celular de neutrófilos y eosinófilos en un modelo de dermatitis de contacto (Takeshita *et al*; Int. Immunol., 2004, 16, 947-959). Se ha demostrado que el Ramatroban {ácido (3R)-3-[(4-fluorofenil)sulfonilamino]-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-propanoico}, un antagonista dual de los receptores CRTH2 y tromboxano A₂, atenúa estas respuestas (Sugimoto *et al*; J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 305, 347-352; Takeshita *et al*; *op. cit.*). El potencial de la PGD₂ tanto para potenciar la inflamación alérgica como inducir una respuesta inflamatoria se ha demostrado en ratones y ratas. Los ratones transgénicos que sobreexpresan PDG₂ sintasa exhiben una eosinofilia pulmonar potenciada y niveles aumentados de citocinas de Th2 en respuesta al desafío con alérgenos (Fujitani *et al*, J. Immunol., 2002, 168, 443-449). Además, los agonistas de CRTH2 administrados de manera exógena potencian la respuesta alérgica en ratones sensibilizados (Spik *et al*; J. Immunol., 2005, 174, 3703-3708). En ratas, los agonistas de CRTH2 aplicados de manera exógena causan una eosinofilia pulmonar, pero un agonista de DP (BW 245C) o un agonista de TP (I-BOP) no mostraron efecto (Shirashi *et al*; J. Pharmacol. Exp Ther., 2005, 312, 954-960). Estas observaciones sugieren que los antagonistas de CRTH2 pueden tener propiedades valiosas para el tratamiento de enfermedades mediadas por la PGD₂.

Además del Ramatroban, se han descrito varios otros antagonistas de CRTH2. los ejemplos incluyen: ácidos indolacéticos (documentos WO2008/012511; WO2007/065684; WO2007/045867; WO2006/034419; WO2005/094816; WO2005/044260; WO2005/040114; WO2005/040112; GB2407318; WO2005/019171; WO2004/106302; WO2004/078719; WO2004/007451; WO2003/101981; WO2003/101961; WO2003/097598; WO2003/097042; WO2003/066047; WO2003/066046; WO2003/022813), ácidos indolizina-acéticos (documentos WO2008/113965; WO2008/074966; WO2007/031747; WO2006/136859), ácidos pirrol-acéticos (documentos WO2007/144127; WO2006/063763), quinolinas (documentos WO2008/122784; WO2008/119917; WO2007/036743), tetrahydroquinolinas (documentos WO2006/091674; US2005/256158; WO2005/100321; WO2005/007094; WO2004/035543; WO2004/032848; EP1435356; EP1413306), ácidos fenoxiacéticos (documentos WO2007/062678; WO2007/062773; WO2006/125596; WO2006/125593; WO2006/056752; WO2005/115382; WO2005/105727; WO2005/018529; WO2004/089885; WO2004/089884) y ácidos fenilacéticos (documento WO2004/ 058164).

La solicitud de patente internacional WO2006/095183 describe compuestos útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios, incluyendo el asma, por medio de la modulación de la actividad del receptor CRTH2. Un compuesto descrito es el ácido {5-fluoro-2-metil-3-[1-(fenilsulfonil)pirrol-2-ilmetil]indol-1-il}acético.

Descripción detallada de la invención

Según un aspecto de la presente invención, un nuevo compuesto es el ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonil)tiopen-2-ilmetil]indol-1-il}acético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de la invención se puede preparar o recuperar en la forma de una sal, y en algunos casos como un

hidrato o solvato. Cualquier referencia en la presente memoria a “compuestos de la invención” o “compuestos de los que se ocupa la invención” incluye la referencia a las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención son antagonistas del receptor CRTH2, pero también pueden tener efectos beneficiosos en otros receptores prostanoideos, tales como el receptor de PGD2 o el receptor de tromboxano A2.

5 Los ejemplos de dolencias sensibles a la modulación de la actividad del receptor CRTH2 incluyen asma, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias, rinobronquitis alérgica, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), poliposis nasal, sarcoidosis, pulmón del granjero, pulmón fibroide, fibrosis quística, tos crónica, conjuntivitis, dermatitis atópica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, complejo de demencia del SIDA, enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, síndrome de Guillain-Barre, polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica, neuropatía motora multifocal, plexopatía, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, panencefalitis, degeneración cerebelar y encefalomiелitis, trauma del SNC, migraña, ictus, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behçet, bursitis, síndrome del túnel carpiano, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, dermatomiositis, síndrome de Ehlers-Danlos (EDS), fibromialgia, dolor miofascial, osteoartritis (OA), osteonecrosis, artritis psoriática, síndrome de Reiter (artritis reactiva), sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, enfermedad de los tejidos blandos, enfermedad de Still, tendinitis, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, miositis (polimiositis-dermatomiositis), gota, aterosclerosis, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes de tipo I, síndrome nefrítico, glomerulonefritis, fallo renal agudo y crónico, fascitis eosinofílica, síndrome hiper IgE, sepsis, choque séptico, lesión por reperfusión isquémica en el corazón, rechazo a los aloinjertos después de transplantes, y enfermedad del injerto frente a huésped.

25 Sin embargo, los compuestos de los que se ocupa la invención son principalmente valiosos para el tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias o rinobronquitis alérgica. La psoriasis, dermatitis atópica y no atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enfermedad del intestino irritable son otras dolencias específicas en las que los presentes compuestos pueden tener utilidad particular.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto del que se ocupa la invención, en mezcla con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Terminología

30 Como se emplea en la presente memoria, el término “sal” incluye sales de adición de base, adición de ácido y cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxidos de sodio y de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, por ejemplo hidróxidos de calcio, de bario y de magnesio; con bases orgánicas, por ejemplo *N*-metil-D-glucamina, colina-tris(hidroximetil)aminometano, L-arginina, L-lisina, *N*-etilpiperidina, dibencilamina y similares. Sales específicas con bases incluyen las sales de piperazina, etanolamina, benzatina, calcio, diolamina, meglumina, olamina, potasio, procaína, sodio, trometamina y cinc. Los compuestos de la invención que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácidos hidrohálidos tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, glutámico, láctico y mandélico, y similares. Cuando un compuesto contiene un grupo amonio cuaternario, los contraiones aceptables pueden ser, por ejemplo, cloruros, bromuros, sulfatos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos (tosilatos), napadisilatos (naftaleno-1,5-disulfonatos o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonatos), edisilatos (etano-1,2-disulfonatos o etano-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonatos), isetonatos (2-hidroxietilsulfonatos), fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, maleatos, malatos, fumaratos, succinatos, xinafoatos, *p*-acetamidobenzoatos y similares; en donde el número de especies de amonio cuaternario equilibra la sal farmacéuticamente aceptable de tal modo que el compuesto no tiene carga neta.

Se discuten sales en “Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, selection and use”, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

50 El término “solvato” se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Composiciones

55 Como se mencionó anteriormente, los compuestos de los que se ocupa la invención son antagonistas del receptor CRTH2, y son útiles en el tratamiento de enfermedades que se benefician de tal modulación. Los ejemplos de tales enfermedades se mencionan anteriormente, e incluyen asma, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias, bronquitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo

de administración, ruta de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a tratamiento. Los niveles óptimos de dosis y la frecuencia de dosificación serán determinados mediante ensayo clínico, como se requiere en la técnica farmacéutica. En general, el intervalo de dosis diarias estará dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, a menudo 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, por ejemplo 0,1 a 10 mg por kg, en dosis únicas o divididas. Por otra parte, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos.

Los compuestos de los que se ocupa la invención se pueden preparar para la administración por cualquier ruta consistente con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables por vía oral pueden estar en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, preparaciones líquidas o en gel, tales como soluciones o suspensiones estériles orales, tópicas o parenterales. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de presentación en dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricante para comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata, o agentes humectantes aceptables, tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden ser revestidos según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina o grasas hidrogenadas comestibles; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

Para la aplicación tópica en la piel, el fármaco puede estar constituido en una crema, loción o pomada. Las formulaciones de cremas o pomadas que se pueden usar para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo las descritas en libros de texto estándar de farmacia, tales como la British Pharmacopoeia.

El fármaco también se puede formular para inhalación, por ejemplo como un pulverizador nasal, o polvo seco o inhaladores en aerosol. Para la entrega por inhalación, el compuesto activo está preferiblemente en la forma de micropartículas. Estas se pueden preparar mediante diversas técnicas, que incluyen secado por rociado, secado por congelación (liofilización) y micronización. La generación del aerosol se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, atomizadores de chorro impulsados por presión o atomizadores ultrasónicos, usando preferiblemente aerosoles medidos impulsados por propelente o la administración exenta de propelentes de compuestos activos micronizados desde, por ejemplo, cápsulas de inhalación u otros sistemas de entrega "de polvo seco".

El ingrediente activo también puede ser administrado por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y concentración usados, el fármaco puede ser bien suspendido o bien disuelto en el vehículo. Ventajosamente, se pueden disolver en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes amortiguadores del pH.

Se pueden combinar otros compuestos con los compuestos de los que se ocupa la invención para la prevención y el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas. Por tanto, la presente invención también se ocupa de composiciones farmacéuticas para prevenir y tratar enfermedades mediadas por PGD₂, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia de combinación con compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a: (1) corticosteroides, tales como fluticasona, ciclesonida o budesonida; (2) agonistas del adrenorreceptor β₂, tales como salmeterol, indacaterol o formoterol; (3) moduladores de leucotrienos, por ejemplo antagonistas de leucotrienos tales como montelukast, zafirlukast o pranlukast, o inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos tales como Zileuton o BAY-1005; (4) agentes anticolinérgicos, por ejemplo antagonistas del receptor muscarínico 3 (M₃), tales como bromuro de tiotropio; (5) inhibidores de la fosfodiesterasa-IV (PDE-IV), tales como roflumilast o cilomilast; (6) antihistaminas, por ejemplo antagonistas selectivos del receptor de histamina 1 (H₁), tales como fexofenadina, citirizina, loratidina o astemizol; (7) agentes antitusivos, tales como codeína o dexamorfano; (8) inhibidores de COX-1 / COX-2 no selectivos, tales como ibuprofeno o ketoprofeno; (9) inhibidores de COX-2, tales como celecoxib y rofecoxib; (10) antagonistas de VLA-4, tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO97/03094 y WO97/02289; (11) inhibidores de TACE e inhibidores de TNF-α, por ejemplo anticuerpos monoclonales anti-TNF, tales como Remicade y CDP-870 y moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF, tales como Enbrel; (12) inhibidores de metaloproteasas matriciales, por ejemplo la MMP12; (13) inhibidores de la elastasa de neutrófilos humanos, tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO2005/026124, WO2003/053930 y WO06/082412; (14) agonistas de A_{2a} tales como los descritos en las patentes europeas EP1052264 y EP1241176; (15) antagonistas de A_{2b} tales como los descritos en la solicitud de patente internacional WO2002/42298; (16) moduladores de la función de receptores de quimioquina, por ejemplo antagonistas de CCR3 y CCR8; (17) compuestos que modulan la acción de otros receptores prostanoides, por ejemplo un antagonista de

tromboxano A₂; y (18) agentes que modulan la función de Th₂, tales como agonistas de PPAR.

La relación de pesos del compuesto de la invención al segundo ingrediente activo puede ser variada, y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. De manera general, se usará una dosis eficaz de cada uno.

Síntesis

- 5 Hay múltiples estrategias sintéticas para la síntesis de los compuestos de los que se ocupa la invención, pero todas se basan en una química conocida por el químico orgánico sintético. Así, los compuestos de la invención pueden ser sintetizados según procedimientos descritos en la bibliografía estándar, y son bien conocidos por el experto en la técnica.
- 10 Puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (por ejemplo, hidroxilo, amino, tio o carboxilo) en los compuestos intermedios usados en la preparación de los compuestos de la invención, para evitar su participación no deseada en una reacción que conduce a la formación de compuestos de la fórmula (I). Se pueden usar grupos protectores convencionales, por ejemplo los descritos por T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective groups in organic chemistry", John Wiley and Sons, 1999.
- 15 Los compuestos de la invención se pueden aislar en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas previamente en la presente memoria. La forma de ácido libre correspondiente a las sales aisladas se puede generar por acidificación con un ácido adecuado, tal como ácido acético y ácido clorhídrico, y extracción del ácido libre liberado en un disolvente orgánico, seguido de evaporación. La forma de ácido libre aislada de esta manera se puede convertir posteriormente en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un disolvente orgánico, seguido de la adición de la base apropiada y la posterior evaporación, precipitación o cristalización.
- 20

Ejemplos

- 25 Se registraron espectros de ¹H NMR a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con relación al tetrametilsilano. Se han usado las siguientes abreviaturas: s = singlete ancho; s = singlete, d = doblete, dd = doblete, t = triplete, c = cuartete, m = multiplete.

Se realizaron experimentos de Espectroscopía de Masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención y la masa de los iones asociados, usando el siguiente método:

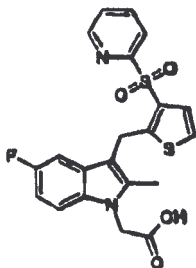
- 30 Los experimentos se realizaron en un espectrómetro Micromass Platform LCT con electropulverización de iones positivos y detección con longitud de onda única de UV a 254 nm usando una columna Higgins Clipseus C18, 5 µm, de 100 x 3,0 mm y un caudal de 2 ml/min. El sistema disolvente inicial fue 95% de agua que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente A) y 5% de acetonitrilo que contenía 0,1% de ácido fórmico (disolvente B) durante el primer minuto, seguido de un gradiente hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B a lo largo de los siguientes 14 minutos. El sistema disolvente final fue mantenido constante durante 2 minutos más.

- 35 Preparación A (referencia): éster metílico del ácido {5-fluoro-3-[3-(4-fluorobencenosulfonil)tiofen-2-ilmetil]-2-metilindol-1-il}acético

- 40 Una mezcla de trietilsilano (0,79 g), ácido trifluoroacético (0,47 g) y 1,2-dicloroetano (2,0 ml) a -10°C se trató gota a gota con una mezcla de éster metílico de ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético (0,1 g), 3-(4-fluorobencenosulfonil)tiofeno-2-carbaldehído (0,15 g) y 1,2-dicloroetano (3,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a -10°C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y diclorometano (1:1 a 0:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora (0,17 g).

Preparación B (referencia): 3-(4-fluorobencenosulfonil)piridina-4-carbaldehído

- 45 Una disolución de 3-fluoroisonicotinaldehído (0,25 ml) en dimetilsulfóxido (200 ml) se trató con una disolución de sal sódica del ácido 4-fluorobencenosulfínico (0,5 g) en dimetilsulfóxido (3,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 días. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo (20 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La disolución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 4:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,38 g).
- 50

Ejemplo 1: ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonyl)tiopen-2-ilmetil]indol-1-il}acéticoPreparación 1a: 3-(piridina-2-sulfonyl)tiopeno-2-carbaldehído

- 5 El compuesto del título se preparó por el método de Preparación B, usando 2-formil-3-clorotiofeno y sal sódica del ácido piridina-2-sulfinico.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,52 (ddd, $J = 1,2, 4,6, 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 1,2, 5,2$ Hz, 1H), 7,98 (td, $J = 1,7, 7,8$ Hz, 1H), 8,24 (dt, $J = 1,0, 7,9$ Hz, 1H), 8,70 (ddd, $J = 0,9, 1,7, 4,7$ Hz, 1H), 10,70 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

Preparación 1b: éster metílico del ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonyl)tiopen-2-ilmetil]indol-1-il}acético

- 10 El compuesto del título se preparó por el método de Preparación A, usando 3-(piridina-2-sulfonyl)tiopeno-2-carbaldehído y éster metílico del ácido (5-fluoro-2-metilindol-1-il)acético.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,34 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,82-6,95 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,53 (ddd, $J = 1,2, 4,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,96 (td, $J = 1,8, 7,8$ Hz, 1H), 8,21 (dt, $J = 1,0, 7,9$ Hz, 1H), 8,79 (ddd, $J = 0,9, 1,7, 4,7$ Hz, 1H).

- 15 Preparación 1c: ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonyl)tiopen-2-ilmetil]indol-1-il}acético

- Una disolución de éster metílico del ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonyl)tiopen-2-ilmetil]indol-1-il}acético (0,050 g) en tetrahidrofurano (0,30 ml) se trató con una disolución acuosa de hidróxido de litio 1,0 M (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se trató con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5,0 M (1,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después a 40°C durante una noche. La mezcla se acidificó por la adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua (2:3 a 19:1 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,020 g).

- 25 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,20 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,82 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,71 (ddd, $J = 1,2, 4,7, 7,6$ Hz, 1H), 8,13 (td, $J = 1,8, 7,8$ Hz, 1H), 8,19 (dt, $J = 1,1, 7,7$ Hz, 1H), 8,73 (ddd, $J = 0,9, 1,7, 4,7$ Hz, 1H), 12,96 (s a, 1H).

MS: ESI (+vo): 445 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, tiempo de retención 9,9 min.

Métodos biológicos

- 30 Los compuestos de la invención se ensayaron usando el siguiente método de ensayo biológico para determinar su capacidad de desplazar la PGD_2 del receptor CRTH2.

Ensayo de unión de un radioligando al CRTH2

- El ensayo de unión al receptor se realiza en un volumen final de 200 μl de tampón de unión [BES 10 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, cloruro de manganeso 10 mM, BSA al 0,01%] y [^3H]- PGD_2 1 nM (Amersham Biosciences UK Ltd). Los ligandos se añaden en tampón de ensayo que contiene una cantidad constante de DMSO (1% en volumen). La unión total se determina usando 1% en volumen de DMSO en el tampón de ensayo y la unión no específica se determina usando 10 μM de PGD_2 sin marcar (Sigma). Se incuban membranas de células embrionarias de riñón humano (HEK) (3,5 μg) que expresan el receptor CRTH2 con 1,5 mg de perlas SPA de aglutinina de germen de trigo y [^3H]- PGD_2 1 nM (Amersham Biosciences UK Ltd), y la mezcla se incubó durante 3 horas a temperatura ambiente. La [^3H]- PGD_2 unida se detecta usando un contador de escintilación líquida Microbeta TRILUX (Perkin Elmer). El valor IC_{50} de los compuestos se determina usando una curva de respuesta a la dosis de 6 puntos por duplicado con una dilución en serie semilogarítmica de los compuestos. Los cálculos de la IC_{50} se realizan usando Excel y XLfit (Microsoft), y este valor se usa para determinar un valor K_i para el compuesto de ensayo usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Ensayo funcional del GTP γ S

5 El ensayo del GTP γ S se realiza en un volumen final de 200 μ l de tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, saponina 10 μ g/ml). Las concentraciones de DMSO se mantienen constantes a 1% en volumen. Se incuban membranas de células de riñón humano (HEK) (3,5 μ g) que expresan el receptor CRTH2 con los compuestos durante 15 min a 30°C antes de la adición de PGD₂ (30 nM de concentración final) y GTP (10 μ M de concentración final). Después, las disoluciones de ensayo se incuban durante 30 minutos a 30°C, seguido de la adición de [³⁶S]-GTP γ S (0,1 nM de concentración final). Después, la placa de ensayo se agita y se incuba durante 5 minutos a 30°C. Finalmente, se añaden perlas SPA (Amersham Biosciences, UK) hasta una concentración final de 1,5 mg/opcillo y la placa se agita y se incuba durante 30 minutos a 30°C. La placa sellada se centrifuga a 1000 g durante 10 min a 30°C y la [³⁶S]-GTP γ S unida se detecta en un contador de escintilación Microbeta (Perkin Elmer). El valor IC₅₀ de los compuestos se determina usando una curva de respuesta a la dosis de 6 puntos por duplicado con una dilución en serie semilogarítmica de los compuestos. Los cálculos de la IC₅₀ se realizan usando Excel y XLfit (Microsoft), y este valor se usa para determinar un valor K_i para el compuesto de ensayo usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

10

15

Resultados biológicos

El compuesto del Ejemplo 1 se ensayó en el ensayo de unión de un radioligando a CRTH2 descrito anteriormente; tuvo un valor K_i de 2,4 nM. Se ensayó en el ensayo funcional de GTP γ S, y tuvo un valor K_i menor que 10 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es ácido {5-fluoro-2-metil-3-[3-(piridina-2-sulfonil)tiofen-2-ilmetil]indol-1-il}acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, síndrome alérgico de las vías respiratorias, o rinobronquitis alérgica.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de la psoriasis, dermatitis atópica y no atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o enfermedad del intestino irritable.